

17. 6. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 5月 7日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-128660
[ST. 10/C]: [JP2003-128660]

REC'D 19 AUG 2004

WIPO PCT

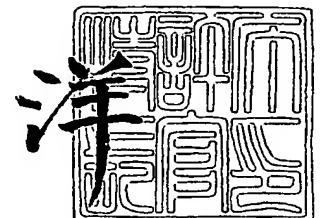
出 願 人
Applicant(s): 財団法人生産開発科学研究所
ステラケミファ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



- 【書類名】 特許願
- 【整理番号】 H15-015
- 【あて先】 特許庁長官殿
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 大阪府堺市南三国ヶ丘町 1 丁 6 - 2
- 【氏名】 北野 尚男
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 岐阜県揖斐郡大野町大い斐 1 8 4 - 3
- 【氏名】 清水 洋
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 京都府京都市左京区高野西開町 1 第 2 くめマンション
4 - 7
- 【氏名】 野崎 正勝
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 京都府京都市上京区中立売通西入ル 3 丁町 4 7 1 室町
スカイハイツ 1 1 2 号
- 【氏名】 谷本 文男
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 大阪府泉大津市臨海町 1 丁目 4 1 番地ステラケミファ株
式会社泉工場内
- 【氏名】 菊山 裕久
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 大阪府泉大津市臨海町 1 丁目 4 1 番地ステラケミファ株
式会社泉工場内
- 【氏名】 脇 雅秀
- 【発明者】
- 【住所又は居所】 大阪府堺市海山町 7 - 2 2 7 ステラケミファ株式会社三
宝工場内
- 【氏名】 伊藤 周徳

【特許出願人】

【識別番号】 000002336
【氏名又は名称】 財団法人 生産開発科学研究所
【代表者】 石川 士津夫

【特許出願人】

【識別番号】 000162847
【氏名又は名称】 ステラケミファ株式会社
【代表者】 深田 純子

【代理人】

【識別番号】 100086416
【弁理士】
【氏名又は名称】 尾関 弘

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 018234
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】

キチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加することを特徴とするキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 2】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーが、重合度 2 ～ 4 0 の範囲内のオリゴマーを 7 0 重量%以上含有する請求項 1 に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 3】

ハロゲン化水素酸の濃度が 1 0 ～ 9 5 重量%の範囲内である請求項 1 ～ 2 の何れか 1 項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 4】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液に、ハロゲン化水素酸 1 0 0 重量部に対して 1 ～ 4 0 0 重量部の範囲内で親水性有機溶媒を添加し不溶解成分を除去する工程を有し、該工程を経た溶液からハロゲン成分を除去する工程を有する請求項 1 ～ 3 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 5】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液からハロゲン成分を除去する以後の工程において、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含有する溶液を一旦塩基性にし、その後中性又は酸性にする請求項 1 ～ 4 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 6】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液を、塩基性カルシウム塩で中和する請求項 1～6 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 7】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液から、ハロゲン成分を除去した後の工程において、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含有する溶液を、活性炭、アルミナ、シリカゲル、アルキル基含有シリカゲル、アミノ基含有シリカゲル、水酸基含有シリカゲル、シアノ基含有シリカゲルのうち、少なくとも 1 種類以上と接触させる請求項 1～6 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 8】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液に、ハロゲン化水素酸 100 重量部に対して 1～400 重量部の範囲内で親水性有機溶媒を添加し不溶解成分を除去する工程を有し、該工程を経た親水性有機溶媒含有溶液からハロゲン成分を除去した後に、その親水性有機溶媒含有溶液を、活性炭、アルミナ、シリカゲル、アルキル基含有シリカゲル、アミノ基含有シリカゲル、水酸基含有シリカゲル、シアノ基含有シリカゲルのうち、少なくとも 1 種類以上と接触させる請求項 1～6 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 9】

ハロゲン化水素酸がフッ化水素酸である請求項 1～8 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 10】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加した溶液が 0.001～1 重量%の範囲内で界面活性剤を含有する請求項 1～9 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 11】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーがキチン系オリゴマーである請求項 1～10 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【請求項 12】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマー 100 重量部に対して、キチン系及び／又はキトサン系高分子材料を 100～10000 重量部の範囲内で共存させる請求項 1～11 の何れか一項に記載のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、キチン、部分脱アセチル化キチン並びにキトサンの各オリゴマー（キチン系及び／又はキトサン系オリゴマー）から、キチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を工業的に有利に製造・精製する方法に関するものであって、具体的には、キトサンオリゴマー（またはその塩）及び／又はキチンオリゴマーを含有する組成物を製造・精製する方法に関するものであり、より具体的には、キトサンオリゴマー（またはその塩）及び／又はキチンオリゴマーの 4～10 量体を含有する組成物を製造・精製する方法に関するものであり、より好適な具体例としては、キトサンオリゴマー（またはその塩）及び／又はキチンオリゴマーの 4～8 量体を含有する組成物を効率よく製造、精製する方法に関するものである。また、キトサンオリゴマー（またはその塩）及び／又はキチンオリゴマーを含有する組成物を精製工程に負荷をかけることなく製造、精製する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

キチン系材料は甲殻類（カニ、エビ、オキアミ）、昆虫類等の軟体動物の体表面を覆う外骨格の成分であり、イカのフネやカニ、エビなどの腱にも含まれている。植物界ではカビ、酵母、キノコ、緑藻等の細胞壁中に存在している。

キチンは N-アセチル-D-グルコサミンが β -(1, 4) 結合した多糖類であっ

て、植物の構造因子であるセルロースに匹敵するバイオマスである。キチンの脱アセチル化されたものはキトサンと呼ばれ、その大半はキチンから合成されている。また、脱アセチル化度がキチンともキトサンとも判定しにくい領域である場合は部分脱アセチル化キチンと呼ばれることもある。

【0003】

キチンオリゴマー及びキトサンオリゴマーは、キチンやキトサンの低分子量化されたものであり、主にキチンやキトサンを酸や酵素で加水分解して得られる。

【0004】

キチン系及びキトサン系材料は一般に生物、特に動物に対する生理活性が大であり、例えば機能性食物繊維、飼料添加剤、餌料粘結剤、食品添加剤、抗菌剤、防腐剤、創傷治癒剤、関節疾治療剤、健康食品原料、化粧品原料、廃水处理剤、土壌改良剤、自然的農薬成分などの用途に広く用いられ、またカチオン性凝集剤、塗料、染料、繊維工業、製紙工業のごとき工業的用途にも広く用いられる。

【0005】

キチンオリゴマー及びキトサンオリゴマーは、重合度の異なるオリゴマーの混合物である場合が殆どであるが、近年は特定の重合度からなるキチンオリゴマー及びキトサンオリゴマーの用途展開も進みつつある。例えば、M. Suzukiらは、Chem. Pharm. Bull.、33巻(2)、886～888頁、1985年；Carbohydrate Research、151巻、403～408頁、1986年；Microbiol. Immunol. 30巻(8)、777～787頁、1986年；Chem. Pharm. Bull.、36巻(2)、784～790頁、1988年；Microbiol. Immunol. 33巻(4)、357～367頁、1989年などにおいて、特定重合度のキチンオリゴマー及びキトサンオリゴマーについてその用途展開の可能性を報告している。

本発明者らはこれまで高濃度のハロゲン化水素酸に対する高分子物質の溶解性、分解性について多くの研究を行ってきた。例えばフッ化水素酸が、線状ポリエステルを分別溶解する溶剤としての優れていることを特開平11-5866号公報で提案している。

【0006】

従来の酸や酵素によるオリゴマー化技術は、高分子量のキチン系及び／又はキ

トサン系材料を原料とすることを想定しており、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーを出発原料とした場合には、目的重合度のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の収率が低下することを本発明者らは確認している。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

ハロゲン化水素酸によるキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーの溶解および分解は円滑に起こり比較的短時間内に液状化ができる。しかし多量のハロゲン化水素とキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとを一時期に接触させて反応させると、副生成物が大量に発生し、目的物質の精製に労力を要する。

【0008】

また、ハロゲン化水素酸を含有する溶液から、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを回収するには一般的に中和法を用いるが、ハロゲン化水素酸と塩基性成分との中和反応熱が大きいため、発熱を抑えるための設備が大型化する傾向にある。中和熱を抑制する方策をとらない場合には、溶液の温度上昇に起因する副反応により目的のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマー収率が低下する。

【0009】

またキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーの貧溶媒と混合して沈殿回収する方法も考えられるが、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含有する溶液に対して大量の溶媒が必要になる点で、やはり設備が大型化し、工業化に際しては製造コスト上昇要因となる。

さらに、中和法を採用する場合中和塩が生成するが、キチンオリゴマー組成物中及び／又はキトサンオリゴマー組成物中への中和塩の混入を抑制したい場合には、高価かつ維持コストの高い脱塩装置等の精製工程が必要となる。

本発明者らの知見によると、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーに75～100%ハロゲン化水素を混合する方法では、-20～0℃といった低温状態を保つ必要があるが、それ以降のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を製造する工程中での温度上昇によって容易にオリゴマーがさら

に分解される懸念があり、特定重合度のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを再現性良く製造することは困難である。

従って、例えば4～10量体程度の重合度のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを効率良く製造するには従来公知の技術では不十分であった。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加することによって、上記の課題が解決されることを見いだし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加することを特徴とするキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法に係るものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明に於いて、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとは、N-アセチル-D-グルコサミンが β (1 \rightarrow 4) 結合したオリゴ糖であるキチンオリゴマー、及びキチンが脱アセチル化された部分脱アセチル化キチンオリゴマー並びにキトサンオリゴマーである。

本発明においては、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとして、キチン系及び／又はキトサン系材料から得られたものが例示され、より具体的には、キチン系及び／又はキトサン系材料を酸加水分解したものや酵素分解したものが例示される。

本発明に於いてキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーは、重合度2～40の範囲内のオリゴマーを70重量%以上含有するものである。より好ましくは重合度2～5及び／又は重合度10～40のキチン系及び／又はキトサン系オリゴマー、更に好ましくは重合度2～4及び／又は重合度10～20のキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーである。

【0012】

本発明に係るキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーの脱アセチル化度は、

特に限定されるものではないが、キチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の不要なハロゲン化物濃度の低減が容易なことから、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーに由来する脱アセチル化度は0.25以下であることが好ましく、0.10以下であることがより好ましい。つまり、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとしてキトサンオリゴマーを使用するよりもキチンオリゴマーを使用する場合の方が、キチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物中から残存する不要なハロゲン成分を除去する手間が少なくなる傾向がある。

【0013】

また、本発明に係るキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーは、その形状は特に限定されるものではないが、粉碎されていることが好ましく、4メッシュを通過するものであることがより好ましく、16メッシュを通過するものであることがさらに好ましく、50メッシュを通過するものであることが特に好ましい。また、液体中に溶解された溶媒状であっても差し支えない。

【0014】

本発明のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造法では、原料たるキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーをハロゲン化水素酸（特にフッ化水素酸）により反応せしめるが、使用するハロゲン化水素酸の濃度は1～70重量%の範囲内であることが好ましく、20～60重量%の範囲内であることがより好ましい。使用するハロゲン化水素酸の濃度が低い場合には、特定重合度のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を製造する選択率に優れる傾向があるが、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとの混合及び反応を高い温度領域で行うか、反応時間を長期化させる必要がある。また、使用するハロゲン化水素酸の濃度が高い場合には、短時間でキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を製造できるメリットがあるが、温度管理等の反応制御を高度に行う必要があり、例え高度な制御のもとで製造した場合にも製造ロット毎に得られるオリゴマーの重合度や化学組成斑が発生する危険性が高まる傾向にある。また、廃酸処理の観点から製造コストが大きくなる傾向がある。

【0015】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加する場合の割合は、特に限定されるものではないが、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマー100重量部に対してハロゲン化水素酸を10～100000重量部の範囲内で使用することが好ましく、10～10000重量部の範囲内で使用することがより好ましく、100～1000重量部の範囲内であることが特に好ましい。キチン系及び／又はキトサン系オリゴマー100重量部に対して、ハロゲン化水素酸が10重量部未満の場合にはキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーが均一に反応しにくい恐れがあり、ハロゲン化水素酸が100000重量部を超える場合には、使用済みハロゲン化水素酸の処理費用により製造コスト増大するし、フッ化水素酸を中和処理する場合には、中和熱による温度上昇が著しく、冷却設備導入のもと処理を行っても、二次的な加水分解反応による品質の劣化や、想定外の低分子化や脱アセチル化度の変化、オリゴマーの分解による着色物質の生成などの問題が発生する。

【0016】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を添加（以後単に混合という場合がある）する方法は、特に限定されるものではなく、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸を滴下しても、ハロゲン化水素酸にキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーを投入しても良い。但し、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合が均一にタイムラグなく実施されることがキチン及び／又はキトサンのオリゴマー組成物を効率よく得られる点で好ましく、例えば、攪拌しながらハロゲン化水素酸にキチン及び／又はキトサンを一括添加する方法などが好適に選択される。

また、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合及び反応は、回分方式でも連続方式でも問題なく選択できる。

【0017】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸とを混合し、反応させる際の温度は、特に限定されるものではないが、-25

～150℃の範囲内であることが好ましく、30～120℃の範囲内であることがより好ましく、35～80℃の範囲内であることがさらに好ましい。温度が低い場合には、反応が緩やかに進行するため反応の制御が容易であるが、反応が緩やか過ぎて目的の重合度までキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーの加水分解反応を実施することが困難である。また、温度が高すぎる場合には、反応が激しくなりすぎ、製造ロット毎の化学的な斑が大きくなる恐れがあるとともに、グルコサミンの生成量が大きくなりキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の収率が低下する恐れがある。

【0018】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合及び反応は、酸素又は光から遮断した環境下で行われることが好ましく、酸素及び／又は光から遮断した環境下で行われることがより好ましく、酸素及び光から遮断した環境下で行われることが特に好ましい。光及び酸素が存在する環境下では、混合液が濃褐色～薄茶色に変化することがある。

【0019】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸とを混合した溶液から、混合から所定時間経過した後に、ハロゲン化水素酸由来のハロゲン成分を取除くことが好ましい。

ハロゲン化水素酸由来のハロゲン成分を取除く方法は、特に限定されるものではなく、中和法、再沈殿法などの従来公知の技術を選択することができるが、特に中和法を選択することが望ましい。

【0020】

中和法によりフッ化水素酸由来のフッ素成分を取除く場合には、中和熱による温度上昇を抑制する目的で、中和系及び／又は中和系に添加する薬液を冷却することが一般的である。

【0021】

中和法に用いられる化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化物、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸塩、アンモニアなどの塩基性物質が例示されるが、中和反応での生成

物の除去が容易で且つ、残存ハロゲン成分のうち特にフッ素成分濃度が簡便に低減できる点で水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなど塩基性カルシウム塩が好適に使用される。

【0022】

また、その使用量は特に制限されるものではないが、溶液中のハロゲン成分濃度（特にフッ素成分濃度）の低減がより高度に実現されることから、溶液の液性が、pHが7以上の中性又は塩基性になるように、より好ましくはpHが8以上の塩基性になるようにすることが好ましい。

一旦、中性又は塩基性、より好ましくは塩基性にされた溶液は、ハロゲン成分濃度（特にフッ素成分濃度）をさらに低減させる目的で、不溶解成分を除去した後、液性を中性又はpH6以下の酸性にすることが望ましく、pH6以下の酸性にすることがより望ましい。その際、酸性物質とともに、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、硫酸カルシウム等の中性カルシウム塩を共存させるべく添加ことにより、溶液中のハロゲン成分濃度（特にフッ素成分濃度）の低減効果がより大きくなる。

【0023】

中和によって生成する塩は、使用する塩基性物質により異なり、フッ化カルシウム、フッ化ナトリウム等が例示される。一般的に中和によって生成した塩は電気透析などの脱塩装置により除去され本発明においても使用することが可能であるが、特別な脱塩装置を用いなくても残存中和塩濃度を低減可能であることが本発明の特徴の一つである。

つまり、フッ化物は溶解度が低く、フッ化カルシウムは特に溶解度が低いため、本発明においては、電気透析装置のような特別な装置を用いることなく、ろ過程度の簡単な操作で、溶液に残存する中和塩の濃度を低減することができる。

【0024】

キチン系及び／又はキトサン系材料とフッ化水素酸との混合により得られるキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマー溶液は、目的に応じてそのまま利用することも可能であるし、濃縮等により乾燥させ粉体として利用することも可能である。さらに、RO膜、限外ろ過膜などの膜分画やHPLC等のクロマトグ

ラフィー的分画を利用して、組成の調整やより高度な精製を実施することができる。

【0025】

ハロゲン化水素酸とを混合させた溶液からハロゲン化水素酸由来の酸成分を除去する以降の工程において、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含有する溶液を、活性炭、アルミナ、シリカゲル、アルキル基含有シリカゲル、アミノ基含有シリカゲル、水酸基含有シリカゲル、シアノ基含有シリカゲルのうち、少なくとも1種類以上と接触させることにより、得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物に含まれるキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーの重合度分布を小さくする目的や、得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物中の不純物を除去する目的等が達成される。

【0026】

活性炭、アルミナ、シリカゲル、アルキル基含有シリカゲル、アミノ基含有シリカゲル、水酸基含有シリカゲル、シアノ基含有シリカゲルのうち、少なくとも1種類以上を充填した容器に、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含有する溶液を通液させると、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーや不純物が該充填剤に吸着される。そこに溶離液を通液することにより、キチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマー中の不純物を除去するとともに、重合度別に分別回収することが可能となる。

溶離液は、充填剤の種類により、目的に応じて適宜、選択することができる。

【0027】

本発明において、ハロゲン化水素酸との接触後の脱アセチル化度は原料であるキチン系オリゴマー及び／又はキトサン系オリゴマーの脱アセチル化度と比較して上昇する傾向があるが、殆ど変化しないことが一般的である。しかし、原料であるキチン系オリゴマー及び／又はキトサン系オリゴマーの脱アセチル化度とは異なる脱アセチル化度のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を得る目的において、ハロゲン化水素酸と接触させた以降の任意の工程において、脱アセチル化度を調整しても良い。具体的には、キチン系オリゴマーを

用いた場合には、水酸化ナトリウム溶液や水酸化カリウム溶液、水酸化カルシウム溶液などによる従来公知の脱アセチル化反応により、ハロゲン化水素酸により加水分解されて得られたキチンオリゴマーを脱アセチル化して、キトサンオリゴマーに変換することが可能である。また、キトサン系オリゴマーを用いた場合には、従来公知のアシル化反応により、ハロゲン化水素酸により加水分解されて得られたキトサンオリゴマーをキチンオリゴマーに変換することも勿論可能である。

【0028】

本発明により得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物は、再結晶化させることによっても精製が可能である。

精製に使用する溶媒は特に限定されるものではないが、水；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸、酪酸などのカルボン酸類；などが好適に例示される。

【0029】

また、本発明の効果を阻害しない範囲内であれば、適宜公知の第三成分を添加することができる。第三成分としては、有機溶媒、界面活性剤、酸、アルカリ、消泡剤、熱安定化剤、などが列挙される。

【0030】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合系は、水系である場合が殆どであるが、反応活性を制御する目的、溶解性を制御する目的などで適宜有機溶媒を混合することができる。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸、酪酸などのカルボン酸類；などが例示される。

有機溶媒の中でも、特に親水性有機溶媒が好適に使用され、例えば、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸とを所定時間混合した後で、且つハロゲン化水素酸由来のハロゲン成分を除去する工程以前の段階で、ハロゲン化水素酸100重量部に対して1～400重量部の範囲内で親水性有機溶媒

を添加することにより、重合度10～20程度のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマーが溶液から析出するので、濾過等により回収することが可能である。

【0031】

本発明において、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合系は、界面活性剤を含有していても良い。

界面活性剤は、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合初期の親和性を高めるのに有効であり、得られるキチン及び／又はキトサンのオリゴマーの化学組成斑を排除する効果が顕著である。また、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーの濡れ性が向上するので、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーに対するハロゲン化水素酸の使用量を低減させることが可能であり、ハロゲン化水素酸由来のハロゲン成分の残存量を低減させることが可能である。

【0032】

界面活性剤の添加量は特に制限されるものではないが、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸とを混合した溶液中に0.0001～1重量%の範囲内で含有されているときに製品の化学組成斑の低減効果が特に顕著である。0.0001重量%より濃度が低い場合には濡れ性の向上効果が小さい。逆に1重量%より濃度が高い場合には、界面活性剤除去用の専用設備の導入が必要となる恐れがある。

界面活性剤の種類は特に制限されるものではなく、アルキル硫酸エステル塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルリン酸塩等の陰イオン性界面活性剤、アルキルアミン塩、第四級アンモニウム塩等の陽イオン性界面活性剤、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル、グリセリン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤など公知のものを使用することができるが、金属元素を含有していない界面活性剤が好ましい。

【0033】

本発明により得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物は基本的には1～10量体程度のキチン及び／又はキトサンオリゴマーの

混合物であり、これに更にその他の第三成分たとえば乳糖、白糖、デンプン、ブドウ糖、結晶性セルロース、アルギン酸等が添加されていても良い。キチンオリゴマーとキトサンオリゴマーは混合されていても構わないが、脱アセチル化度の分布が少ない方が工業上の利用の点で好適である。不純物は 0.1%以下が好ましく、0.01%以下がより好ましく、0.001%以下が特に好ましい。本発明により得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の形体は固体（粉末、塊状物）、液体（溶液、分散液スラリー）の何れでも良いが、その化学的組成はキチン及び／又はキトサンのオリゴマーの単体塩または混合塩であってもよい。無機酸塩の中でフッ化水素酸塩はフッ化水素イオンによる腐蝕性とか毒性を考慮すると通常は他の安全な陰イオン（例えば塩酸塩）に変換し使用し易くするのが普通である。このような陰イオン変換物であっても本発明にいうキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物に含まれることは勿論である。

【0034】

キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーとハロゲン化水素酸との混合により得られるキチン及び／又はキトサンのオリゴマーはまずは使用したハロゲン化水素酸の形になっている。このようにして得られるキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物は、ついで目的とする無機酸塩（例えば塩酸塩）、または有機酸塩（例えば酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩）等に複分解法によって変化させ実用化されることも可能である。

【0035】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例によってなんら限定されるものではない。

【0036】

また、以下の実施例等におけるキチンオリゴマー及びキトサンオリゴマーの重合度の評価は、日立ハイテクノロジーズ社製HPLC、D-7000形に昭和電工社製カラム（Asahipak NH-2P-50 4E）を用いて、40℃でアセトニトリル70%水溶液を溶離液として流速1.0ml/分で評価した。

【0 0 3 7】

【実施例 1】

攪拌機付き P F A 容器内にレオドール T W - L 1 0 6 (花王株式会社製界面活性剤) 5 0 p p m 入り 5 0 % フッ化水素酸を 4 0 g 投入し、雰囲気を窒素置換した後に、重合度 1 0 ~ 2 0 のキチンオリゴマー混合物 1 0 g を投入した。キチンオリゴマーとフッ化水素酸は 5 秒程で均一となり、そのまま 3 5 °C で 1 時間反応させた。その後、メタノール 1 0 0 g を追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、水酸化カルシウム 3 7 . 1 g で中和した。この時の溶液の p H は 9 であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、p H = 5 になるように 0 . 1 N の塩酸を添加した。この溶液をクロマトグラフ用活性炭 (和光純薬工業株式会社製) 5 0 0 g を充填した直径 4 0 m m のカラムに通液した。純水 1 0 0 0 g をカラムに通液した後、メタノール濃度 5 % から 8 0 % までの直線濃度勾配を設けたメタノール水溶液をカラムに 3 0 0 0 g 通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところ、キチン 2 量体 2 . 0 g 、キチン 3 量体 1 . 5 g 、キチン 4 量体 1 . 0 g 、キチン 5 量体 0 . 6 g 、キチン 6 量体 0 . 4 g 、キチン 7 ~ 8 量体 0 . 4 g 、キチン 9 ~ 1 0 量体 0 . 3 g がそれぞれ回収された。

【0 0 3 8】

【実施例 2】

攪拌機付き P F A 容器内に重合度 1 0 ~ 2 0 のキチンオリゴマー 1 0 g を入れ、雰囲気を窒素置換した後に、エマゾール L - 1 0 (花王株式会社製界面活性剤) 1 0 p p m 入り 4 0 % フッ化水素酸 2 5 g 及び 1 0 % 塩酸 2 5 g とを同時に添加した。キチンオリゴマーとハロゲン化水素酸は 1 0 秒程で均一となり、そのまま 5 0 °C で 2 時間反応させた。その後、純水 8 0 g を追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、水酸化カルシウム 2 1 . 1 g で中和した。この時の溶液の p H は 8 であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、p H = 5 になるように 0 . 1 N の塩酸を添加した。この溶液を直径 5 0 m m 、長さ 3 0 0 m m のウルトラパック O D S - A (山善株式会社製) を装着した中圧分取液クロシステム Y F L C - 8 0 0 5 - W D - F D (山善株式会社製) に純水とともに

通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところ、キチン 2 量体 2.0 g、キチン 3 量体 1.5 g、キチン 4 量体 1.0 g、キチン 5 量体 0.7 g、キチン 6 量体 0.5 g、キチン 7～8 量体 0.3 g、キチン 9～10 量体 0.2 g がそれぞれ回収された。

【0039】

【実施例 3】

攪拌機付き PFA 容器内に界面活性剤無添加の 20% フッ化水素酸を 90 g 投入し、雰囲気窒素置換した後に、重合度 10～20 のキチンオリゴマー 10 g を投入した。キチンオリゴマーとフッ化水素酸は 1 分程で均一となり、そのまま 70℃ で 2 時間反応させた。その後、純水 100 g を追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、水酸化カルシウム 33.4 g で中和した。この時の溶液の pH は 9 であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、pH = 5 になるように 0.1 N の塩酸を添加した。この溶液をクロマトグラフ用活性炭（和光純薬工業株式会社製）500 g を充填した直径 40 mm のカラムに通液した。純水 1000 g をカラムに通液した後、メタノール濃度 5% から 80% までの直線濃度勾配を設けたメタノール水溶液をカラムに 3000 g 通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところ、キチン 2 量体 2.1 g、キチン 3 量体 1.5 g、キチン 4 量体 1.0 g、キチン 5 量体 0.7 g、キチン 6 量体 0.4 g、キチン 7～8 量体 0.2 g、キチン 9～10 量体 0.1 g がそれぞれ回収された。

【0040】

【実施例 4】

攪拌機付き PFA 容器内に界面活性剤無添加の 20% フッ化水素酸－15% 塩酸混合液 100 g を投入し、雰囲気窒素置換した後に、重合度 10～20 のキトサンオリゴマー（塩酸塩タイプ）10 g を投入した。3 分間経過したところキトサンオリゴマーとハロゲン化水素酸は均一になじんだので、そのまま 35℃ で 2 時間反応させた。その後、純水 100 g を追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、炭酸カルシウム 70.6 g で中和した。この時の溶液の pH は 9 であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、pH = 5 になるよう

に 0.1 N の塩酸を添加した。この溶液を直径 50 mm、長さ 300 mm のウルトラパック ODS-A (山善株式会社製) を装着した中圧分取液クロシシステム YFLC-8005-WD-FD (山善株式会社製) に純水とともに通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところキトサン塩酸塩 2 量体 1.8 g、キトサン塩酸塩 3 量体 1.2 g、キトサン塩酸塩 4 量体 0.8 g、キトサン塩酸塩 5 量体 0.6 g、キトサン塩酸塩 6 量体 0.4 g、キトサン塩酸塩 7~8 量体 0.2 g、キトサン塩酸塩 9~10 量体 0.1 g がそれぞれ回収された。

【0041】

【実施例 5】

攪拌機付き PFA 容器内にキトビオースフッ化水素酸塩 4 g、キトトリオースフッ化水素酸塩 3 g、キトテトラオースフッ化水素酸塩 2 g、キトペンタオースフッ化水素酸塩 1 g とを投入し、雰囲気を窒素置換した後に、レオドール TW-L106 (花王株式会社製界面活性剤) 50 ppm 入り 55% フッ化水素酸を 40 g 投入した。各キトサンオリゴマーとフッ化水素酸はすぐに均一となり、そのまま 35℃ で 2 時間反応させた。その後、水 200 g を追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、炭酸カルシウム 55.1 g で中和した。この時の溶液の pH は 9 であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、pH = 5 になるように 0.1 N の塩酸を添加した。この溶液を直径 50 mm、長さ 300 mm のウルトラパック ODS-A (山善株式会社製) を装着した中圧分取液クロシシステム YFLC-8005-WD-FD (山善株式会社製) に純水とともに通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところ、9.8 g のグルコサミン塩酸塩が回収された。

【0042】

【実施例 6】

攪拌機付き PFA 容器内にエキセル O-95R (花王株式会社製界面活性剤) 100 ppm 入り 50% フッ化水素酸を 40 g 投入し、雰囲気を窒素置換した後に N-アセチルキトビオース 4 g、N-アセチルキトトリオース 3 g、N-アセチルキトテトラオース 2 g、N-アセチルキトペンタオース 1 g からなるキチン

オリゴマー混合物を投入した。キチンオリゴマーとフッ化水素酸は10秒程で均一となり、そのまま40℃で4時間反応させた。その後、水100gを追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、炭酸カルシウム50.2gで中和した。この時の溶液のpHは9であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、pH=5になるように0.1Nの塩酸を添加した。この溶液を直径50mm、長さ300mmのウルトラパックODS-A（山善株式会社製）を装着した中圧分取液クロシステムYFLC-8005-WD-FD（山善株式会社製）に純水とともに通液した。カラムからでてきた溶液を分別回収し、減圧濃縮したところ、9.6gのN-アセチルグルコサミンが回収された。

【0043】

【実施例7】

実施例6で得られた9.6gのN-アセチルグルコサミンを10%水酸化ナトリウム水溶液90gに溶解させ、室温で2週間放置した。1N-塩酸でpHを6に調整し、脱塩処理を実施し、減圧濃縮したところ、9.3gのグルコサミン塩酸塩が得られた。

【0044】

【実施例8】

攪拌機付きPFA容器内にレオドールTW-L106（花王株式会社製界面活性剤）50ppm入り50%フッ化水素酸を40g投入し、雰囲気を窒素置換した後に、重合度10～20のキチンオリゴマー混合物2gと高分子量キチン（甲陽ケミカル株式会社製、キチンTC-L）8gとを同時に投入した。キチンオリゴマーとフッ化水素酸は5秒程で均一となり、そのまま40℃で2時間反応させた。その後、メタノール100gを追加し、不溶解成分を濾過により除去した。ろ液は、氷浴中、水酸化カルシウム37.1gで中和した。この時の溶液のpHは9であった。この溶液を再度濾過により固液分離し、pH=5になるように0.1Nの塩酸を添加した。この溶液をクロマトグラフ用活性炭（和光純薬工業株式会社製）500gを充填した直径40mmのカラムに通液した。純水1000gをカラムに通液した後、メタノール濃度5%から80%までの直線濃度勾配を設けたメタノール水溶液をカラムに3000g通液した。カラムからでてきた溶

液を分別回収し、減圧濃縮したところ、キチン2量体2.1g、キチン3量体1.6g、キチン4量体1.2g、キチン5量体0.8g、キチン6量体0.5g、キチン7～8量体0.4g、キチン9～10量体0.2gがそれぞれ回収された。

【0045】

本発明に従う実施例1～8においては、効率良くキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを製造することができる。

また、界面活性剤を含む実施例1、実施例2、実施例5、実施例6、並びに実施例8は、界面活性剤を含有しない実施例3及び実施例4と比較して、ハロゲン化水素酸とキチン及びキトサンとの初期濡れ性に優れることが分かった。このことから、反応容器の側面や攪拌機のプロペラ部分などにハロゲン化水素酸と未接触のキチン及び／又はキトサンが付着する現象を高度に抑制でき、所定時間接触（混合）した後のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーの重合度分布を常に一定に保つのに効果的であることが分かった。

別途、実施例1～6及び実施例8についてそれぞれ10回、同様に実施したところ、得られる各重合度のオリゴマーの収量は一定であり、再現性に優れることが分かった。また、界面活性剤を含む実施例1、実施例2、実施例5、実施例6、並びに実施例8では特に再現性が良好であったことを付記しておく。

【0046】

さらに、DIONEX社製イオンクロマトDX500（カラム；IONPAC AS17）により、実施例1～3、実施例6、並びに実施例8で得られたキチンオリゴマーを評価したところ、得られたキチンオリゴマー中の残存フッ素濃度は、何れも10ppm以下であった。一方、実施例4及び実施例5で得られたキトサンオリゴマー中の残存フッ素濃度は20～25ppmであり、キチンオリゴマーの方が効率良く残存フッ素濃度を低減できることが分かった。なお、実施例4及び実施例5で得られたキトサンオリゴマーに水酸化カルシウム1g添加し、濾過した後、再度ろ液を減圧濃縮してキチンオリゴマーを回収したところ、残存フッ素濃度は10ppm以下に低減されていた。

【0047】

実施例 1～6 及び実施例 8 において、「セイコー社製 ICP 質量分析計 SPQ 8000」を用いてカルシウムイオンの残存量を評価したところ、カラム通液前において 50 ppm 以下であり、カラム通液後において 10 ppm 以下であった。

【0048】

【発明の効果】

以上の説明から明らかなように、本発明のキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物の製造方法に従うと、重合度 1～10 のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマー、特に重合度 4～8 のキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマーを含んだキチンオリゴマー及び／又はキトサンオリゴマー組成物並びに N-アセチルグルコサミン及び／又はグルコサミンを提供することができ、キチン系及び／又はキトサン系材料を安全かつ効率良く低分子量化することが可能であり、しかも優れた再現性を有した製品製造が可能である。また本発明の上記効果は、キチンオリゴマーを製造する際により顕著である。このように本発明はその産業上に与える効果は極めて大きい。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明はキチン系及び／又はキトサン系オリゴマーよりキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物を工業的に有利に製造する方法を開発すること

【解決手段】

本発明は、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマーにハロゲン化水素酸（特にフッ化水素酸）を添加し、キチン系及び／又はキトサン系オリゴマー分子中に存在する酸アミド結合及び／又はエーテル結合を加水分解してキチンオリゴマー組成物及び／又はキトサンオリゴマー組成物とすること

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-128660
受付番号	50300749274
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成15年 8月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 5月 7日

特願 2 0 0 3 - 1 2 8 6 6 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 3 3 6]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 8 日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市左京区下鴨森本町 1 5 番地

氏 名 財団法人生産開発科学研究所

特願 2 0 0 3 - 1 2 8 6 6 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 6 2 8 4 7]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 9 月 2 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区淡路町 3 丁目 6 番 3 号 NMプラザ御堂筋

氏 名

ステラケミファ株式会社